

CANABIDIOL NA DOENÇA DE ALZHEIMER: NOVAS PERSPECTIVAS PARA O TRATAMENTO DE TRANSTORNOS NEURODEGENERATIVOS

CANNABIDIOL IN ALZHEIMER'S DISEASE: NEW PERSPECTIVES FOR THE TREATMENT OF NEURODEGENERATIVE DISORDERS

Camilly Becker de Assis¹, Keli Jaqueline Staudt²

¹Acadêmica de farmácia da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Santo Ângelo, Rio Grande do Sul, Brasil.

²Doutora em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul e professora nos cursos de Farmácia e Biomedicina da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Santo Ângelo, Rio Grande do Sul, Brasil.

<http://dx.doi.org/10.31512/ricsb.v10i1.2417>

RESUMO

A Doença de Alzheimer é caracterizada por demência progressiva e sintomas neuropsiquiátricos que dificultam o cuidado e comprometem a qualidade de vida de pacientes e cuidadores. Os tratamentos convencionais apresentam eficácia limitada e estão associados a efeitos adversos, o que tem despertado interesse no uso de canabinoides como alternativa terapêutica. O objetivo foi analisar os possíveis efeitos terapêuticos do canabidiol no tratamento da Doença de Alzheimer. Este estudo consistiu em uma revisão da literatura, com buscas nas bases PubMed, SciELO e Scopus, utilizando descritores em inglês combinados com operadores booleanos AND e OR, segundo a estratégia "(Alzheimer's OR dementia) AND cannabidiol", incluindo artigos publicados entre 2015 e 2025. A revisão incluiu estudos pré-clínicos, com modelos *in vitro* e animais, além de pesquisas clínicas e observacionais. Estudos pré-clínicos demonstram efeito neuroprotetor do canabidiol frente à toxicidade do beta-amiloide, com redução do estresse oxidativo e melhora da cognição, sendo que a associação com exercícios físicos intensos apresentou maior eficácia. Ensaio clínico indicam que formulações contendo canabidiol e tetraidrocanabinol são seguras e bem toleradas, promovendo redução de sintomas como agitação e ansiedade e diminuindo a sobrecarga dos cuidadores. Os achados sugerem potencial terapêutico promissor dos canabinoides no manejo dos sintomas neuropsiquiátricos da Doença de Alzheimer, reforçando a necessidade de estudos futuros mais robustos para confirmar a eficácia e otimizar o uso clínico dessas substâncias

Descritores: Demência; Alzheimer; Cognição; Canabidiol.

ABSTRACT

Alzheimer's disease is characterized by progressive dementia and neuropsychiatric symptoms that hinder care and compromise the quality of life of patients and caregivers. Conventional treatments show limited efficacy and are associated with adverse effects, which has increased interest in the use of cannabinoids

de Assis CB, Staudt KJ – sobrenome dos autores do trabalho seguindo ordem de citação, conforme modelo.

as a therapeutic alternative. The objective was to analyze the potential therapeutic effects of cannabidiol in the treatment of Alzheimer's disease. This study consisted of a literature review, with searches conducted in the PubMed, SciELO, and Scopus databases using English descriptors combined with the Boolean operators AND and OR, according to the search strategy "(Alzheimer's OR dementia) AND cannabidiol," including articles published between 2015 and 2025. The review included preclinical studies using in vitro and animal models, as well as clinical and observational studies. Preclinical evidence demonstrates that cannabidiol exerts neuroprotective effects against beta-amyloid toxicity, reduces oxidative stress, and improves cognition in animal models, with greater cognitive improvement observed when combined with intense physical exercise. Clinical trials indicate that formulations containing cannabidiol and tetrahydrocannabinol are safe and well tolerated, promoting reductions in symptoms such as agitation and anxiety and decreasing caregiver burden. The findings suggest that cannabinoids have promising therapeutic potential, particularly for managing neuropsychiatric symptoms of Alzheimer's disease, highlighting the need for more robust future studies to confirm efficacy and optimize clinical use.

Descriptors: Dementia; Alzheimer's; Cognition; Cannabidiol.

INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é caracterizada por demência progressiva e sintomas neuropsiquiátricos que dificultam o cuidado e comprometem a qualidade de vida dos pacientes e cuidadores e os sistemas de saúde. Caracteriza-se fundamentalmente por um declínio progressivo e irreversível das funções cognitivas, afetando a memória, o raciocínio e as habilidades para as atividades da vida diária. Para além do comprometimento cognitivo, a DA é frequentemente acompanhada por uma complexa variedade de sintomas neuropsiquiátricos (SNPs), também conhecidos como sintomas comportamentais e psicológicos da demência (SCPD) ou, no contexto clínico, BPSD (*Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia*). Esses sintomas abrangem desde agitação, agressividade, ansiedade, depressão e apatia até alterações do sono e delírios. Os SCPD/SNPs/BPSD são frequentemente os aspectos mais difíceis e comprometedores da doença, não apenas limitando os cuidados diários como alimentação e higiene pessoal, mas também contribuindo significativamente para a morbidade do paciente e a sobrecarga dos cuidadores. A presença e gravidade desses sintomas são indicadores importantes para a institucionalização de indivíduos com demência¹.

A DA representa um dos principais desafios de saúde pública global diante do envelhecimento populacional. Em 2023, o número de idosos no Brasil já superava a população de crianças de 0 a 14 anos, evidenciando uma mudança significativa no perfil etário da população. No Brasil, de acordo com a Associação Brasileira de Alzheimer (ABRAz), em 2024 cerca de 1,7 milhão de pessoas convivem com a doença, número que tende a crescer com a inversão da

de Assis CB, Staudt KJ – sobrenome dos autores do trabalho seguindo ordem de citação, conforme modelo.

pirâmide etária e o aumento da expectativa de vida. Esse cenário está diretamente relacionado ao processo de transição demográfica, caracterizado pela redução das taxas de natalidade e mortalidade e pelo crescimento da população idosa. Em nível global, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que mais de 55 milhões de pessoas vivam com demência atualmente, e esse número pode ultrapassar 139 milhões até 2050². Diante disso, torna-se urgente buscar alternativas terapêuticas mais seguras e eficazes para o tratamento da DA, uma vez que o impacto da enfermidade atinge não apenas os pacientes, mas também suas famílias³.

O manejo convencional dos SCPD/SNPs/BPSD em pacientes com demência frequentemente recorre a abordagens farmacológicas, incluindo antipsicóticos atípicos, antidepressivos e benzodiazepínicos. Embora essas medicações possam ser utilizadas, sua eficácia é muitas vezes limitada e estão associadas a efeitos adversos significativos. Particularmente, o uso de antipsicóticos tem sido ligado a um aumento considerável no risco de acidentes vasculares cerebrais, quedas, fraturas e um risco elevado de mortalidade nesta população idosa⁴.

A polifarmácia, comum em pacientes com demência que já utilizam múltiplas medicações para comorbidades e para a própria demência (como inibidores da acetilcolinesterase e memantina), complica ainda mais o manejo dos SCPD/SNPs/BPSD, aumentando o risco de interações medicamentosas e efeitos adversos⁵. Esta realidade clínica ressalta a necessidade de encontrar e validar alternativas terapêuticas mais seguras e eficazes para reduzir esses sintomas desafiadores.

Neste cenário, compostos derivados da planta *Cannabis sativa*, conhecidos como canabinoides, têm despertado crescente interesse como uma nova e potencial abordagem terapêutica. Entre eles, o canabidiol (CBD), um fitocanabinoide não psicoativo, e o delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), o principal componente psicoativo, são os mais estudados por suas propriedades complexas. O CBD, em particular, é conhecido por seus efeitos anti-inflamatórios, antioxidantes e neuroprotetores⁶.

Diante da urgente necessidade de abordagens terapêuticas mais eficazes e seguras para os SCPD/SNPs/BPSD na DA, e considerando o crescente corpo de evidências pré-clínicas e clínicas preliminares sobre o potencial dos canabinoides nesta área, torna-se relevante sintetizar o conhecimento atual. Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi analisar, por meio de uma revisão da literatura, os possíveis efeitos terapêuticos do CBD no tratamento da DA, considerando seus

de Assis CB, Staudt KJ – sobrenome dos autores do trabalho seguindo ordem de citação, conforme modelo.

benefícios, limitações e perspectivas para o uso clínico em pacientes com transtornos neurodegenerativos.

METODOLOGIA

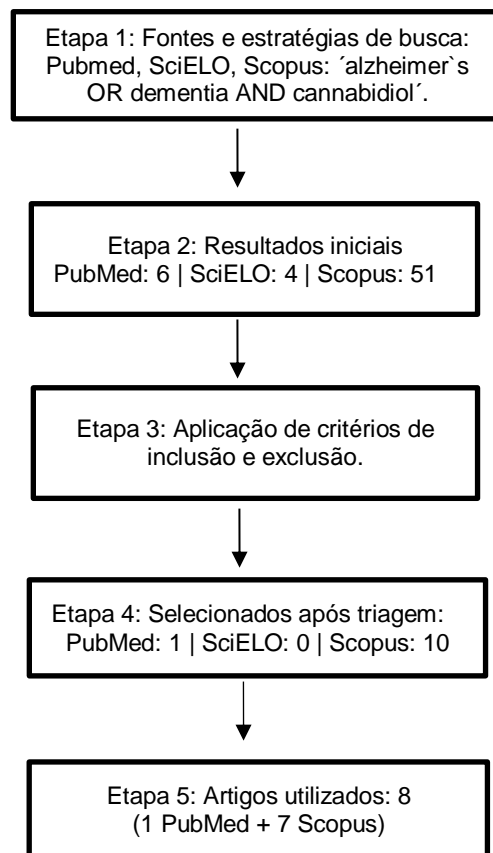
Este trabalho consiste em uma revisão da literatura com o objetivo de reunir, analisar e interpretar publicações científicas existentes sobre os efeitos do canabidiol na DA. Trata-se de uma pesquisa de natureza documental, fundamentada na busca de artigos em bases de dados científicas reconhecidas, como PubMed, SciELO e Scopus. As buscas foram realizadas utilizando os descritores em inglês: “*Alzheimer's OR dementia AND cannabidiol*”. As buscas foram realizadas por meio de descritores em inglês, combinados com operadores booleano AND e OR, conforme a estratégia de busca “*(Alzheimer's OR dementia) AND cannabidiol*”, com a aplicação de termos de filtragem para refinar os resultados.

Foram definidos como critérios de inclusão: artigos publicados entre 2015 e 2025, textos completos disponíveis em português, inglês ou espanhol, estudos que tratassem da relação entre o canabidiol e a Doença de Alzheimer, incluindo estudos clínicos, pré-clínicos, revisões sistemáticas ou integrativas. Excluíram-se artigos voltados exclusivamente ao uso recreativo da cannabis, publicações duplicadas, materiais incompletos ou sem revisão científica, resumos simples e estudos publicados antes de 2015.

O processo de seleção seguiu diferentes etapas, representadas conforme apresentado no fluxograma da Figura 1. Inicialmente, foram identificados 61 artigos, sendo 6 na base PubMed, 4 na SciELO e 51 na Scopus. Após a leitura dos títulos, resumos e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, restaram 11 estudos potencialmente relevantes (1 da PubMed e 10 da Scopus). Após leitura completa, 8 artigos foram incluídos na análise final, sendo 1 proveniente da base PubMed e 7 da base Scopus. Nenhum artigo da SciELO atendeu aos critérios de elegibilidade.

Esta revisão incluiu estudos publicados nos últimos 10 anos, a partir dos quais foram coletadas informações como: ano de publicação, tipo de estudo (clínico, pré-clínico, revisão sistemática etc.), dosagem, forma de administração e duração do tratamento com canabidiol; sintomas da DA abordados (como alterações de memória, agitação, ansiedade, distúrbios do sono, entre outros); efeitos terapêuticos observados; possíveis efeitos adversos relatados; e as conclusões dos autores quanto à eficácia e segurança do uso do canabidiol.

Figura 1 – Fluxograma da busca e seleção dos artigos.



Fonte: elaborada pelas autoras, 2025.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para facilitar a compreensão e a discussão dos resultados após a leitura dos estudos incluídos, optou-se por agrupar os achados em duas categorias: estudos pré-clínicos (envolvendo modelos animais e celulares) e estudos clínicos (realizados em humanos). Com base nesses dados, foram elaboradas duas tabelas-síntese, nas quais os resultados dos estudos pré-clínicos e clínicos foram sistematizados, de modo a favorecer a compreensão e a comparação dos achados entre os diferentes grupos analisados.

Estudos Pré-Clínicos (animais e células)

O quadro abaixo apresenta as principais informações sobre os efeitos do canabidiol (CBD) na DA em estudos com modelos animais e células.

de Assis CB, Staudt KJ – sobrenome dos autores do trabalho seguindo ordem de citação, conforme modelo.

Um estudo com 42 camundongos fêmeas, especificamente camundongos transgênicos fêmeas TAU58/2 com 14 meses de idade em um modelo de demência relevante para Demência Frontotemporal (FTD) e DA, investigou o tratamento com CBD. O CBD foi administrado diariamente por injeção intraperitoneal (i.p.), na dose de 100 mg por kg de peso corporal, em uma solução de CBD em etanol, Tween 80 e cloreto de sódio 0,9%, mantida em recipiente opaco por até 4 dias. O tratamento estendeu-se por um período total de sete semanas, começando três semanas antes dos testes comportamentais e continuando durante eles, com injeções aplicadas entre 14:00 e 16:00 horas⁶.

O estudo apresentou resultados promissores, demonstrando que o tratamento crônico com CBD foi capaz de restaurar a memória espacial de referência previamente prejudicada nos camundongos transgênicos. Além disso, observou-se redução de comportamentos semelhantes à ansiedade, diminuição do congelamento associado ao medo contextual em todos os grupos avaliados e eficácia moderada na normalização da sociabilidade. Adicionalmente, o tratamento promoveu aumento da velocidade média dos camundongos no teste *Cheeseboard*. Essas melhorias podem estar ligadas ao aumento da neurogênese hipocampal e dos níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). Embora o tratamento com CBD tenha levado a uma redução de peso corporal em todos os camundongos e camundongos WT tratados com CBD tenham mostrado menor preferência pela zona de recompensa em um teste de memória espacial de reversão, não foram observados efeitos adversos significativos nos parâmetros cognitivos e comportamentais avaliados no geral⁶.

Outro estudo investigou o tratamento com CBD e treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT), ou a combinação de ambos, em um modelo de DA induzida por beta-amiloide em ratos. Este estudo utilizou um total de 33 ratos Wistar machos, com 10 semanas de idade, distribuídos em seis grupos principais de cinco animais e um grupo modelo de três animais para confirmar a indução da DA. A administração do CBD foi feita diariamente por gavagem, na dose de 20 mg por kg de peso corporal, com o CBD suspenso em óleo de gergelim por seis semanas. O protocolo de HIIT consistiu em cinco dias por semana, por seis semanas, com sessões de 30 minutos em esteira⁷.

Os resultados indicaram que tanto o tratamento com HIIT quanto com CBD, e especialmente a sua combinação, foram eficazes na melhora do comprometimento cognitivo, conforme avaliado pelo teste de labirinto aquático de Morris. Ambos os tratamentos diminuiram

de Assis CB, Staudt KJ – sobrenome dos autores do trabalho seguindo ordem de citação, conforme modelo.

significativamente a deposição de beta-amiloide (A β) e modularam a expressão de proteínas como apolipoproteína E (APOE), presenilina-1 e glutamato. A combinação de HIIT e CBD demonstrou um efeito sinérgico e superior na maioria dos parâmetros avaliados, incluindo a melhora cognitiva, redução de A β e modulação dessas proteínas. Além disso, houve uma diminuição da apoptose no hipocampo dos ratos tratados. Não foram observadas diferenças significativas no peso corporal dos animais entre os grupos de tratamento⁷.

Um estudo *in vitro* avaliou o efeito de extratos de cannabis na toxicidade induzida por peptídeo beta-amiloide (A β 1–42) em células de neuroblastoma-medula espinhal de camundongo (NSC-34), um modelo celular para a doença de Alzheimer. Para cada avaliação de viabilidade celular, o estudo baseou-se em quatro a cinco experimentos independentes (placas). Os extratos de cannabis foram preparados por extração etanólica da biomassa seca da planta e as células foram tratadas com esses extratos na concentração de 10 μ M do componente principal. Após 15 minutos, as células eram incubadas com A β 1–42 em várias concentrações (0 a 1.5 μ M) por 48 horas, ou com tert-butil hidroperóxido (tbhp) por 24 horas para induzir estresse oxidativo¹⁰.

Os resultados se demonstraram bons, com extratos de cannabis predominantemente ricos em tetraidrocanabinol (THC) e ácido tetraidrocanabinólico (THCA), como BC-101, BC-201 e BC-401, exibindo a neuroproteção mais significativa contra a perda de viabilidade das células induzida por A β 1–42. Esses efeitos protetores permaneceram significativos mesmo após o aquecimento dos extratos. Extratos predominantemente de canabidiol (CBD) ou ácido canabidiólico (CBDA) mostraram proteção modesta ou não significativa contra A β 1–42. Curiosamente, nenhum dos extratos testados proporcionou proteção significativa contra a citotoxicidade induzida por tbhp, sugerindo que a neuroproteção observada contra A β 1–42 é provavelmente independente da capacidade antioxidante. Além disso, houve pouca correlação entre a neuroproteção e a inibição da agregação de A β , exceto para o extrato BC-401 não aquecido. As descobertas gerais sugerem que as formulações de cannabis medicinal, especialmente aquelas ricas em THC, podem ser relevantes para o futuro tratamento da doença de Alzheimer e demência¹⁰.

Outro estudo *in vitro* investigou o papel do CBD na proteção de neurônios do hipocampo de camundongos contra a neurotoxicidade induzida pelo peptídeo beta-amiloide (A β 25–35), um fator associado à doença de Alzheimer. O tratamento consistiu em adicionar CBD, dissolvido em

de Assis CB, Staudt KJ – sobrenome dos autores do trabalho seguindo ordem de citação, conforme modelo.

dimetil sulfóxido (DMSO) para uma concentração de 15 µM, diretamente às culturas primárias de neurônios do hipocampo. As células foram incubadas com o tratamento por um período de 24 horas. Os experimentos foram conduzidos em triplicata, e para a avaliação da viabilidade celular, foram analisados no mínimo seis campos aleatórios de três experimentos separados para cada variável⁹.

O CBD protegeu significativamente esses neurônios, melhorando a viabilidade celular, reduzindo os níveis de espécies reativas de oxigênio (ROS), indicando diminuição do estresse oxidativo, e atenuando a peroxidação lipídica nas membranas celulares. Esses achados coletivamente sublinham as propriedades antioxidantes e neuroprotetoras do CBD na concentração utilizada, destacando seu potencial para o desenvolvimento de novos tratamentos para combater a progressão da DA⁹.

Estudos Clínicos (em seres humanos)

O quadro 2 apresenta as principais informações sobre os efeitos do canabidiol (CBD) na DA em estudos em seres humanos.

Diante do estudo, é possível observar que o óleo rico em CBD apresenta resultados promissores e seguros para tratar Sintomas Neuropsiquiátricos SNPs em adultos com DA. O estudo acompanhou 59 pacientes adultos com DA, com idade média de 78.9 anos. Eles apresentavam SNPs não tratados e estavam usando outros medicamentos para DA (como inibidores da acetilcolinesterase). Foi utilizado um óleo rico em CBD, uma formulação magistral à base de *cannabis* (CBMF), com 100 mg/mL de CBD e menos de 1.9 mg/mL de THC. A administração foi sublingual (debaixo da língua). Isso é importante para evitar que o CBD seja muito processado pelo fígado antes de entrar na corrente sanguínea, o que eliminaria cerca de 85% do composto. A dose inicial era de 0.1 mL a cada 8-12 horas e foi ajustada semanalmente ("titulada") com base na resposta dos sintomas e na tolerância do paciente. A dose diária mediana de CBD foi de 111 mg (cerca de 1.49 mg por quilo de peso por dia). Os pacientes foram tratados com o óleo de CBD por um período médio de 23.2 meses. O objetivo principal era alcançar uma redução de mais de 30% nos sintomas na escala NPI-Q após 12 semanas⁴.

de Assis CB, Staudt KJ – sobrenome dos autores do trabalho seguindo ordem de citação, conforme modelo.

Quadro 2. Efeitos do CBD na DA em estudos com humanos.

Autor	Objetivo Geral	Metodologia	Conclusões
Navarro, Pérez, 2024⁴	Avaliar se o óleo rico em CBD era eficaz e seguro em adultos com sintomas neuropsiquiátricos secundários à DA, utilizando a pontuação do NPI-Q como parâmetro.	Estudo de coorte prospectivo com 59 pacientes com DA. Foi utilizada uma formulação magistral de óleo sublingual rico em CBD (100 mg/mL de CBD e <1,9 mg/mL de THC), com dose inicial de 0,1 mL a cada 8-12 horas, titulada semanalmente até dose mediana de 111 mg/dia. O tempo médio de tratamento foi de 23,2 meses.	O óleo rico em CBD mostrou-se eficaz e seguro para tratar os sintomas neuropsiquiátricos em pacientes com DA, com benefícios também para os cuidadores. A titulação lenta da dose favoreceu a tolerância.
Timler, Bulsara, Bulsara, Vickery, Jacques, Codde, 2023⁵	Determinar uma dose tolerável de CBM (3:2 THC:CBD) e avaliar seu efeito em sintomas neuropsiquiátricos, qualidade de vida e dor percebida em residentes com demência.	Ensaio clínico duplo-cego, randomizado e cruzado, com 21 idosos com demência institucionalizados. A formulação CogniCann continha THC e CBD na proporção 3:2 (25 mg/mL de THC; 17 mg/mL de CBD). O spray oral foi administrado duas vezes ao dia, com dose máxima de 50 mg/dia de THC. A duração total foi de 18 semanas, com ciclos de 6 semanas intercalados por washout.	A CBM foi segura e bem tolerada. Houve redução significativa na agitação, embora sem mudanças significativas em outros parâmetros. Resultados qualitativos sugerem melhora no relaxamento e no sono.

de Assis CB, Staudt KJ – sobrenome dos autores do trabalho seguindo ordem de citação, conforme modelo.

Alexandri, Papadopoulou, Tsolaki, Papantoniou, Athanasiadis, Tsolaki, 2024¹	Investigar os efeitos do CBD 3% em sintomas neuropsiquiátricos ao longo de seis meses em comparação com tratamento médico usual.	Estudo observacional com grupo controle, realizado por seis meses, com 20 pacientes com demência grave e sintomas comportamentais. O grupo intervenção recebeu extrato de CBD 3% (1 mg por gota), começando com 1 gota 3x/dia até um máximo de 10 gotas/dia, via sublingual. O grupo controle seguiu tratamento médico usual.	O CBD 3% foi mais eficaz e seguro que o tratamento convencional, com efeitos mais perceptíveis em uso prolongado. Profissionais são encorajados a considerar sua inclusão na prática clínica.
Pautex, Bianchi, Daall, Augsburg, de Saussure, Wampfler, Curtin, Desmeules, Broers, 2022⁸	Avaliar a viabilidade, segurança e efeitos clínicos da administração de THC/CBD (1:2) a longo prazo em pacientes polimedicados com demência grave.	Estudo observacional piloto com 19 pacientes idosos com demência grave. A formulação usada foi THC:CBD na proporção 1:2 (10 mg/mL de THC e 20 mg/mL de CBD). O óleo foi administrado via oral em alimentos, com dose média final de 12,4 mg de THC e 24,8 mg de CBD por dia, por até 13 meses. A titulação foi individualizada.	O tratamento com THC/CBD demonstrou segurança e melhorias clínicas, especialmente em sintomas comportamentais e rigidez. A titulação foi bem tolerada.

Fonte: elaborada pelas autoras, 2025.

de Assis CB, Staudt KJ – sobrenome dos autores do trabalho seguindo ordem de citação, conforme modelo.

O tratamento foi seguro e eficaz. A maioria dos pacientes (94.9%) teve uma redução de mais de 30% nos SNPs na escala NPI-Q em 3 meses, e mais da metade (54.2%) alcançou uma redução superior a 50%. Essa melhora foi mantida por até 24 meses. A qualidade de vida dos cuidadores também melhorou significativamente. Tolerabilidade e Efeitos Adversos: O tratamento foi muito bem tolerado, com poucos efeitos adversos relatados. O único evento adverso foi a sonolência, que ocorreu em um paciente e foi resolvida completamente com a interrupção da dose do óleo de CBD. Nenhum paciente apresentou alterações em exames de sangue (função hepática, renal, hemograma) durante o acompanhamento. A baixa incidência de efeitos adversos é atribuída à titulação lenta da dose e à exclusão de pacientes com outras condições médicas graves ou que usavam certos medicamentos psicotrópicos⁴.

Um estudo randomizado, duplo-cego e cruzado, publicado por Timler *et al.* em 2023, investigou a segurança e a eficácia de uma formulação de canabinoides (CBM) contendo THC e CBD em idosos com demência que residem em instituições de longa permanência. O estudo envolveu 21 participantes no total, sendo 77% mulheres, com idade média de 85 anos. Embora o objetivo inicial fosse de 50 participantes para obter conclusões mais robustas sobre o Inventário Neuropsiquiátrico (NPI-NH), dificuldades de recrutamento, parcialmente devido à pandemia de COVID-19, resultaram em uma amostra menor. Dois participantes se retiraram antes de completar ambos os ciclos de tratamento; os dados de um participante masculino foram incluídos na análise, mas os de uma participante feminina não, pois ela se retirou antes do início de um ciclo de tratamento. A medicação utilizada, chamada *CogniCann*, era um óleo com uma mistura de THC e CBD na proporção de 3:2 (25 mg/mL de THC; 17 mg/mL de CBD). Cada "spray" do frasco dispensava 2.5 mg de THC e 1.7 mg de CBD. A via de administração foi com o chá da manhã e da tarde, sendo o produto administrado por uma enfermeira registrada na instituição. A dose foi ajustada gradualmente ao longo de 2 a 3 semanas, começando com um spray por sessão e aumentando para um máximo de 10 sprays por sessão (equivalente a 25 mg de THC e 17 mg de CBD por sessão). O limite máximo diário de THC era de 50 mg, o que corresponderia a aproximadamente 34 mg de CBD por dia. A dose média diária de CBM administrada foi de 30.1 mg de THC e 20.5 mg de CBD, e 18 dos 21 participantes (86%) atingiram a dose máxima diária⁵.

O estudo teve uma duração total de 18 semanas, que incluiu dois ciclos de tratamento de 6 semanas (com CBM ou placebo), separados por períodos de "washout" de 2 semanas. A ocorrência de efeitos adversos (AEs) levava ao retorno à dose mais bem tolerada anteriormente.

de Assis CB, Staudt KJ – sobrenome dos autores do trabalho seguindo ordem de citação, conforme modelo.

A medicação à base de canabinoides (CBM) demonstrou ser segura e bem tolerada em idosos com demência, com mínimos efeitos adversos (AEs), embora a incidência total de AEs tenha sido maior com CBM em comparação ao placebo. A maioria desses AEs (54%) ocorreu durante a fase de ajuste da dose. Em termos de melhorias, a CBM levou a uma redução significativa na agitação, e observações qualitativas indicaram melhora no relaxamento, na qualidade do sono e na redução do "sundowning". Contudo, a pequena amostra do estudo e a polifarmácia foram limitações que podem ter dificultado a detecção de outras melhorias estatisticamente significativas⁵.

Em um estudo observacional piloto de longo prazo, a administração de uma medicação à base de THC:CBD na proporção de 1:2 por até 13 meses foi considerada viável e segura em 19 pacientes idosos polimedicados com demência grave, sem interrupções de tratamento devido a efeitos colaterais relacionados aos canabinoides. O tratamento consistia em uma tintura ou extrato de óleo padronizado de Cannabis Sativa, contendo 10 mg de THC/ml e 20 mg de CBD/ml. Inicialmente, os participantes receberam uma tintura diluída em água com xarope, mas alguns pacientes desenvolveram dor na boca e gengivite. Para resolver isso, a formulação foi alterada para um óleo de THC:CBD, que, embora gorduroso e amargo, foi administrado aos pacientes pingando-o em "fromage frais" ou geleia de frutas, sendo totalmente aceito sem dificuldade. A medicação foi introduzida seguindo o princípio "comece baixo, vá devagar" ("start low, go slow"), com a dose diária dividida em três administrações e otimizada por titulação individual, adaptada de acordo com a avaliação do médico sobre os benefícios e possíveis efeitos adversos. A dose média inicial era de 7,2 mg de THC/14,4 mg de CBD por dia, e a dose média após 13 meses foi de 12,4 mg de THC/24,8 mg de CBD por 24 horas, doses estas consideradas significativamente mais altas do que as relatadas em outras pesquisas. Embora 117 eventos adversos (EAs) tenham sido registrados, a maioria (63,2%) foi classificada como leve e se resolveu espontaneamente, com apenas três (2,6%) eventos adversos sérios (SAEs), que foram avaliados como não relacionados ao tratamento com canabinoides. Eventos como dor ou sangramento na boca, inicialmente observados, foram resolvidos com a substituição da formulação alcoólica por óleo⁸.

O estudo demonstrou melhorias clínicas marcadas e estáveis, incluindo uma redução significativa na agitação, nos problemas neuropsiquiátricos gerais e na rigidez. As dificuldades nas atividades diárias mais incapacitantes (MIDA) e nos transtornos comportamentais mais incapacitantes (MIBT) apresentaram quedas acentuadas nas pontuações, o que facilitou o

de Assis CB, Staudt KJ – sobrenome dos autores do trabalho seguindo ordem de citação, conforme modelo.

cuidado diário. A introdução do canabinoide possibilitou a desprescrição de diversos outros medicamentos, especialmente analgésicos centrais, antipsicóticos típicos e atípicos, e alguns antidepressivos. Cuidadores e familiares expressaram satisfação com a melhora na qualidade do contato com os pacientes. Apesar de ter sido observada uma leve redução na atividade enzimática de CYP1A2 e CYP2C19 em alguns pacientes, a atividade do CYP3A4 permaneceu estável, e não foram notadas outras alterações significativas em citocromos ou efeitos colaterais graves decorrentes dessa desaceleração ou acúmulo de medicamentos. As limitações do estudo incluem seu design observacional não controlado, a pequena amostra de 19 pacientes (17 mulheres e 2 homens), a polifarmácia (média de sete medicamentos diferentes por paciente). Os resultados encorajadores sobre a rigidez, o cuidado e o comportamento, juntamente com o perfil farmacocinético favorável e a perspectiva sociológica positiva, sugerem que esta abordagem pode ser uma alternativa válida, viável e segura para pacientes com demência⁸.

Um estudo observacional de seis meses investigou os resultados benéficos da administração de canabidiol (CBD) a 3% em comparação com o tratamento médico usual (TMU) em 20 pacientes com demência que apresentavam sintomas comportamentais e psicológicos graves (SCPD), medidos pela pontuação do NPI. O tratamento consistia em gotas de extrato botânico de CBD, que continham espectro completo de cânhamo orgânico, azeite de oliva extravirgem orgânico, terpenos naturais e 300 mg de CBD+CBDA (1 mg CBD+CBDA por gota), com THC inferior a 0,2%. A administração foi feita sublingualmente, começando com uma gota três vezes ao dia e aumentando gradualmente para um máximo de 10 gotas diárias, sendo três de manhã, três à tarde e quatro à noite após o oitavo dia¹.

Os resultados mostraram uma melhora significativa dos SCPD em todos os pacientes que receberam CBD, com a pontuação média do NPI diminuindo de 62,70 para 14,80. Por outro lado, o grupo que seguiu o tratamento médico usual (TMU) não apresentou melhora ou teve uma deterioração quase estatisticamente significativa na pontuação do NPI, que aumentou de 37,20 para 39,80. Os cuidadores relataram uma melhora considerável e, em muitos casos, a eliminação total dos sintomas de SCPD nos pacientes tratados com CBD¹.

Apesar dos avanços, há limitações a serem superadas: muitos estudos contam com amostras pequenas, falta de grupos controle, curta duração e variabilidade nas formulações utilizadas. Portanto, para confirmar o potencial dos canabinoides no tratamento dos sintomas neuropsiquiátricos da DA e, possivelmente, no controle dos processos que causam a doença, são

de Assis CB, Staudt KJ – sobrenome dos autores do trabalho seguindo ordem de citação, conforme modelo.

necessários estudos clínicos mais rigorosos, com grupos de comparação, maior número de participantes e acompanhamento por um período mais longo. Futuras pesquisas devem também focar na identificação das formulações e doses ideais, na investigação aprofundada dos mecanismos moleculares envolvidos e na avaliação da segurança e interações em populações mais complexas, como pacientes polimedicados.

Ao comparar os estudos pré-clínicos e clínicos sobre o uso do CBD na DA, é possível observar importantes diferenças metodológicas e convergências nos resultados obtidos. Nos estudos pré-clínicos, realizados com modelos animais e celulares, os efeitos do CBD foram amplamente positivos. Por exemplo, Kreilau *et al.* demonstraram que o tratamento crônico com CBD em camundongos transgênicos resultou em melhora significativa da memória espacial, da sociabilidade e da ansiedade, sugerindo potencial terapêutico em casos de tauopatias⁶. De forma semelhante, o estudo de Kordi *et al.* revelou que a combinação de exercício físico (treinamento intervalado de alta intensidade) com suplementação de CBD proporcionou uma melhora superior na cognição e modulação de biomarcadores importantes, como APOE, presenilina-1 e glutamato, além de reduzir a apoptose e a deposição de beta-amiloide⁷.

Já o estudo de Marsh *et al.*, realizado *in vitro*, apontou que extratos de cannabis ricos em THC apresentaram maior neuroproteção contra a toxicidade induzida por A β 1-42 do que extratos predominantemente compostos por CBD, sugerindo que diferentes perfis de canabinoides podem ter eficácia distinta dependendo do contexto¹⁰. Por fim, Salgado *et al.* evidenciaram que o CBD possui propriedades antioxidantes relevantes, protegendo neurônios hipocâmpais de camundongos contra o estresse oxidativo e a morte celular causada pelo peptídeo A β 25-35⁹.

Nos estudos clínicos, realizados com pacientes diagnosticados com Alzheimer ou demência grave, também foram encontrados resultados promissores. Navarro e Pérez observaram que o uso de óleo sublingual rico em CBD foi eficaz e seguro para reduzir sintomas neuropsiquiátricos em 94,9% dos pacientes acompanhados por até 24 meses, além de melhorar a qualidade de vida dos cuidadores⁴. Timler *et al.*, ao testarem uma formulação com THC e CBD (3:2) em um ensaio clínico duplo-cego, relataram melhora na agitação e na qualidade do sono, com boa tolerabilidade⁵. De forma semelhante, Pautex *et al.*, demonstraram que a administração prolongada de uma formulação THC/:CBD (1:2) foi segura e associada à melhora na rigidez muscular, sintomas comportamentais e desprescrição de medicamentos psicotrópicos em pacientes polimedicados com demência grave⁸. Além disso, o estudo de Alexandri *et al.*,

de Assis CB, Staudt KJ – sobrenome dos autores do trabalho seguindo ordem de citação, conforme modelo.

indicou que a administração de CBD a 3% reduziu de forma significativa os sintomas comportamentais e psicológicos da demência, sendo mais eficaz que o tratamento médico convencional ao longo de seis meses¹.

De modo geral, tanto os estudos pré-clínicos quanto os clínicos apontam para o potencial terapêutico do canabidiol na DA, especialmente no alívio de sintomas neuropsiquiátricos. Os modelos experimentais reforçam os mecanismos antioxidantes, neuroprotetores e moduladores de biomarcadores promovidos pelo CBD, enquanto os estudos clínicos reforçam sua boa tolerância, segurança e eficácia em reduzir sintomas como agitação, ansiedade e distúrbios do sono. Ainda assim, limitações persistem, como o tamanho reduzido das amostras, a variabilidade das formulações utilizadas e a ausência de padronização em alguns protocolos clínicos, indicando a necessidade de estudos mais robustos e controlados para validar e ampliar essas evidências.

CONCLUSÕES

Estudos pré-clínicos, tanto in vitro quanto em modelos animais, têm fornecido evidências encorajadoras. Pesquisas in vitro demonstram que o CBD pode proteger neurônios hipocâmpais contra a neurotoxicidade induzida pelo peptídeo beta-amiloide (A β), reduzindo o estresse oxidativo e promovendo a viabilidade celular. Além disso, extratos com maior concentração de THC também indicaram neuroproteção contra A β , sugerindo múltiplos mecanismos de ação. Em modelos animais, especificamente em camundongos transgênicos, o tratamento com CBD demonstrou melhorar a memória espacial, comportamentos relacionados à ansiedade e respostas ao medo. Adicionalmente, a combinação do CBD com o HIIT mostrou um efeito superior na melhora cognitiva, redução da deposição de A β e modulação de proteínas relevantes em ratos com DA induzida por A β , comparado a cada intervenção isolada.

A evidência clínica, embora ainda em estágios iniciais, confirma parte desses achados pré-clínicos. Diversos estudos exploraram o uso de canabinoides no manejo dos SCPD em pacientes com demência. Mostrando que o uso de CBD foi seguro e eficaz, levando a uma redução na agitação e melhora subjetiva no relaxamento e na qualidade do sono, ou seja, levando a uma melhora significativa nos sintomas. A incidência de efeitos adversos foi baixa e geralmente leve, com a sonolência sendo o principal relato, controlável com ajuste de dose.

de Assis CB, Staudt KJ – sobrenome dos autores do trabalho seguindo ordem de citação, conforme modelo.

Em conclusão, a evidência atual, embora inicial e com limitações metodológicas, sugere que os canabinoides, em particular formulações contendo CBD e/ou THC, representam uma via terapêutica promissora para o manejo dos desafiadores sintomas neuropsiquiátricos na Doença de Alzheimer. Os resultados positivos observados em estudos pré-clínicos e em ensaios clínicos preliminares, juntamente com um perfil de segurança aparentemente favorável, justificam a continuidade e o aprofundamento das pesquisas nesta área, com o objetivo de oferecer novas e melhores opções para melhorar a qualidade de vida de pacientes com DA e seus cuidadores.

REFERÊNCIAS

1. Alexandri F, Papadopoulou L, Tsolaki A, Papantoniou G, Athanasiadis L, Tsolaki M. The effect of cannabidiol 3% on neuropsychiatric symptoms in dementia – six-month follow-up. *Clin Gerontol.* 2024;47(5):800–7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37153956/>.
2. World Health Organization. Dementia: fact sheet. Geneva: WHO; 2025 [acesso em 3 jul. 2025]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>.
3. Alzheimer’s Disease International. Dementia statistics. London: ADI; 2024 [acesso em 3 jul. 2025]. Disponível em: <https://www.alzint.org/about/dementia-facts-figures/>.
4. Navarro CE, Pérez JC. Treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer’s disease with a cannabis-based magistral formulation: an open-label prospective cohort study. *Med Cannabis Cannabinoids.* 2024;7(1):160–70. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000541364>.
5. Timler A, Bulsara C, Bulsara M, Vickery A, Jacques A, Codde J. Examining the use of cannabidiol and delta 9 tetrahydrocannabinol based medicine among individuals diagnosed with dementia living within residential aged care facilities: results of a double blind randomised crossover trial. *Australas J Ageing.* 2023;42(4):698–709. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37321847/>.

de Assis CB, Staudt KJ – sobrenome dos autores do trabalho seguindo ordem de citação, conforme modelo.

6. Kreilaus F, Przybyla M, Ittner L, Karl T. Cannabidiol (CBD) treatment improves spatial memory in 14 month old female TAU58/2 transgenic mice. *Behav Brain Res.* 2022;425:1–10. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2022.113812>.
7. Kordi MR, Khademi N, Zobeydi AM, Torabi S, Mahmoodifar E, Gaeini AA, et al. High intensity interval training combined with cannabidiol supplementation improves cognitive impairment by regulating the expression of apolipoprotein E, presenilin 1, and glutamate proteins in a rat model of amyloid β induced Alzheimer's disease. *Iran J Basic Med Sci.* 2024;27(12):1583–91. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39539449/>.
8. Pautex S, Bianchi F, Daali Y, Augsburger M, de Saussure C, Wampfler J, et al. Cannabinoids for behavioral symptoms in severe dementia: safety and feasibility in a long term pilot observational study in nineteen patients. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:957665. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36247984/>.
9. Salgado KDCB, Nascimento RGF, Coelho PJFN, Oliveira LAM, Nogueira KOPC. Cannabidiol protects mouse hippocampal neurons from neurotoxicity induced by amyloid β peptide (25–35). *Toxicol In Vitro.* 2024;99:105880. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38901785/>.
10. Marsh DT, Shibuta M, Kato R, Smid SD. Medicinal cannabis extracts are neuroprotective against $A\beta_{1-42}$ -mediated toxicity in vitro. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2024;135(5):575–92. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39243211/>.

Autor Correspondente: Keli Jaqueline Staudt

E-mail: keliJaquelines@san.uri.br

Recebido em: 2025-12-10

Aprovado em: 2026-01-15